

(54) ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC PLASTER

(11) 57-24308 (A) (43) 8.2.1982 (19) JP

(21) Appl. No. 55-98347 (22) 17.7.1980

(71) NITTO DENKI KOGYO K.K. (72) ICHIROU KOBAYASHI(3)

(51) Int. Cl³. A61K9/70#A61L15/03

PURPOSE: The titled plaster, containing a crosslinking hydrous gel layer containing an active constituent selected from the group of Diclofenac[®], and Flurbiprofen[®], and having improved absorbability of the active constituent by the skin without side effect, e.g. miliarias.

CONSTITUTION: A crosslinking hydrous gel layer containing at least one type selected from the group of Diclofenac[®] and Flurbiprofen[®] as an active constituent is formed on a flexible support. The crosslinking hydrous gel layer consists of preferably polyacrylic acid and/or a salt thereof, water, a compound having at least two epoxy groups in the molecule, e.g. polyethylene glycol diglycidyl ether and a drug absorbing assistant, e.g. an oil, as essential components. The concentration of the active constituent in the gel layer is 0.1~20mg Diclofenac[®] or 0.2~40mg Flurbiprofen[®] per cm² based on the support gel layer of 500μ thickness.

(54) ADHESIVE TAPE OR SHEET FOR TREATMENT

(11) 57-24309 (A) (43) 8.2.1982 (19) JP

(21) Appl. No. 55-98488 (22) 17.7.1980

(71) SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K. (72) SEIICHIROU HONDA(2)

(51) Int. Cl³. A61K9/70#A61L15/03

PURPOSE: The titled tape or sheet, prepared by laminating a pressure-sensitive adhesive layer containing no agent and a pressure-sensitive adhesive layer containing an agent on one side of a base material film, having improved absorption efficiency by the skin of the agent without degrading the tackiness to the skin.

CONSTITUTION: A pressure-sensitive adhesive layer is provided on one side of a base material film, e.g. polyethylene or polypropylene, and a pressure-sensitive adhesive layer containing an agent is formed on the resultant pressure-sensitive adhesive layer to give an adhesive tape or sheet for treatment. An adrenocortical hormone, antihistaminic agent or germicide may be cited as the agent. Preferably, the thickness of the base material film is 50~100 microns, and the total thickness of the pressure-sensitive adhesive layers is 20~100 microns. The resultant tape or sheet applied to an affected part of the skin increases the moisture content of the skin and permits the efficient absorption of the agent. The high absorption efficiency of the agent reduces the amount of the agent used and is economical.

(54) CHOLESTEROL REDUCING AGENT

(11) 57-24310 (A) (43) 8.2.1982 (19) JP

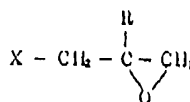
(21) Appl. No. 55-98174 (22) 19.7.1980

(71) MITSUBISHI YUKA K.K.(1) (72) KUNIO KIHARA(3)

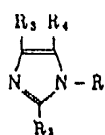
(51) Int. Cl³. A61K31/785.A61K35/00

PURPOSE: A cholesterol reducing agent, containing an anion exchange resin having a specific imidazole salt as functional groups essentially, having a high selective adsorbability for bile acids and no bad smell without adsorbing useful substances, e.g. vitamins.

CONSTITUTION: A cholesterol reducing agent containing an anion exchange resin which is a copolymer of a reaction product between a halomethyloxirane compound of formula I (R is H or CH₃; X is halogen) with an imidazole of formula II (R₁ is H; R₂ is H, 1~11C alkyl, etc.; R₃ and R₄ are H or 1~3C alkyl) and a polyfunctional epoxy resin having two or more oxirane rings and an epoxy equivalent of 100~600 as an active constituent. The resin is a water-insoluble resin having an imidazole salt in which the counter ion is one selected from X⁻, OH⁻ and 1/2 (SO₃)²⁻ as functional groups, a moisture content of 30~90% and a particle diameter ≤50 mesh. The oral administration of the agent in a dose of 1~30g per adult a day permits the reduction of the cholesterol.



I



II

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-24308

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
A 61 L 15/03

識別記号

庁内整理番号
7057-4C
6675-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月8日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 消炎・鎮痛用貼付剤

⑯ 特 願 昭55-98347

⑰ 出 願 昭55(1980)7月17日

⑱ 発 明 者 小林一郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑲ 発 明 者 山本敏幸

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑳ 発 明 者 玉田満

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

㉑ 発 明 者 吉川利之

茨木市下穂積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

㉒ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

1. 発明の名称

消炎・鎮痛用貼付剤

2. 特許請求の範囲

1)柔軟な支持体上に、ジクロフェナック、フルルビプロフェンの群から選ばれた少なくとも一種を有効成分として含有する架橋型含水ゲル層が設けられていることを特徴とする消炎・鎮痛用貼付剤。

2)架橋型含水ゲル層がポリアクリル酸及び／又はポリアクリル酸塩、水、分子中に少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物及び薬物吸収助剤とを必須成分とする架橋型含水ゲル組成物から構成されている特許請求の範囲第1項記載の消炎・鎮痛用貼付剤。

3)薬物吸収助剤がグリコール類、アルコール類、オイル類、界面活性剤、モノカルボン酸のアルコールエステル、ジカルボン酸のアルコールジエステルの群から選ばれた少なくとも一種である特許請求の範囲第2項記載の消炎・鎮痛用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は含水ゲル中に有効成分としてジクロフェナック、フルルビプロフェン(以下有効成分という)の群から選ばれた少なくとも一種を含有する消炎・鎮痛用貼付剤に関するものであって、更に詳しくは患部に均一な濃度で有効成分を提供することができ、しかも有効成分を無駄なく高比率で放出し、また放出された有効成分の皮膚吸収を高めるように設計された新規な貼付剤に関するものである。

前記の有効成分は慢性関節リウマチ、変形性関節症をはじめ各種の抗炎症疾患又は手術後の炎症の治療などに広く施用されている。

該有効成分は、これまで錠剤にして経口より投与されていたが、その強力な薬効ゆえに、胃部不快感、食欲不振などの胃腸障害をはじめとする種々の副作用があり、消化性潰瘍患者に対しては禁忌となつてゐる。

一般に人間の皮膚角質層はセラニン、脂肪、ロウ、コレステロールなどを含み、多くの間隙をもち、水に長時間接触すると膨化してくるといわれ

ている。

そこでこの発明は、水を含む親水性の架橋型含水ゲルを使用することにより、その含有する水によりこの皮膚角質層の膨化をはかり、また各種助剤を添加することにより、含水ゲル層中の有効成分の溶解、含水ゲル層からの有効成分の放出及び含水ゲル層中から放出された有効成分の皮膚吸収性を高め、また従来の貼付剤の貼付時及び軟膏剤の密封治療時に生じる汗疹、汗腺炎などの副作用を低減した新規な貼付剤を提供することにある。

含水ゲル層中に含まれる該有効成分の濃度は、含水ゲル層の厚みにより異なるが、厚みが500 μ のとき平方センチメートル当りジクロフェナックで0.1~2.0g、実用的には1~1.0gであり、フルルビプロフェンで0.2~4.0g、実用的には2~2.0gであるのが好ましいものであり、該有効成分は層全体に或いは層の皮膚密着側に高濃度で分散させておくことができる。

この発明において、有効成分を担持体上に保持

5

その組成成分の架橋剤として作用する。この範囲を外れると、含水ゲルの親水性、耐離水性などが低下するので好ましくない。

この発明に用いられる薬物吸収助剤の一群は、グリコール類及びアルコール類であり、これらは含水ゲルの粘着性と有効成分の溶解性を高めるものであつて、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、エチルアルコールなどが使用でき、その使用量は含水ゲル組成物の約3~90重量%である。3重量%以下では添加したことによる顕著な効果が得られず、90重量%以上では製造加工時の固化前の含水ゲルの粘度が高すぎて作業性が悪いなどのために好ましくないものである。

またこの発明に用いられる該吸収助剤の他の一群は、モノカルボン酸のアルコールエステル又はジカルボン酸のジエステルであつて、これらは有効成分の皮膚吸収を高めるものであつて、例えば

するために用いられる該含水ゲルの高分子物質は、用いた有効成分を無駄なく高比率で治療に寄与させるように徐々に放出させる機能を有するものであつて、皮膚に直接貼着又は他の固定手段を用いて貼着させて使用できる機能を有する選択された物質からなるものである。

この発明に用いられるポリアクリル酸及び/又はポリアクリル酸ナトリウム塩、アンモニウム塩などの塩としては、平均重合度が約1,000~100,000好ましくは20,000~70,000のものであれば特に限定されず、その使用量は架橋型含水ゲル組成物の約3~30重量%である。

また分子中に少なくとも2個のエポキシ基を有する化合物としては、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、グリセリントリグリシジルエーテル、トリグリシジルイソシアネートなどが挙げられ、その使用量は架橋型含水ゲル組成物の約0.01~10重量%である。これらの化合物はポリアクリル酸又は

6

ジイソプロピルアジベート、エチルカプロエート、ジエチルセバケート、などが使用でき、その使用量は約0.5~20重量%である。

0.5重量%以下では添加したことによる顕著な効果が得られず、20重量%以上では含水ゲルを形成するにおいて好ましくない。

また、含水ゲルの最終pHは5.5~7.5好ましくは6.2~6.7に調整される。この調整には有機酸又は無機酸などの酸、アンモニウム塩、ナトリウム塩、アミン類などのアルカリが用いられる。

次にこの発明の実施例を示す。

実施例1

平均重合度40,000のポリアクリル酸アンモニウム10部を水60部に溶解する。

一万グリセリンジグリシジルエーテル2部を水10部に加熱しつつ溶解する。

更にもう一方でプロピレングリコール10部、水6部、フルルビプロフェン2部を攪拌溶解する。

次いでポリアクリル酸アンモニウムの水溶液を攪拌しつつ、グリセリンジグリシジルエーテルの

水溶液及びプロピレングリコールのフルルビプロフェン含有水溶液を添加混合した薬物含有水ゲル用溶液を、柔軟性のあるプラスチックフィルムにフルルビプロフェンが平方センチメートル当たり1.0gとなるように塗布し、この発明の貼付剤を得る。

実施例2

平均重合度20,000のポリアクリル酸ソーダ5部及びグリセリン10部を水50部に溶解する。

一方トリグリシジルイソシアレート0.5部を水9.5部に加熱しつつ溶解する。

更にもう一方で水7部、ポリエチレングリコール(グレード400)12部、アジピン酸ジイソプロピル3部、フルルビプロフェン2部を攪拌溶解する。

次いでポリアクリル酸ソーダとグリセリンとの水溶液を攪拌しつつ、トリグリシジルイソシアレートの水溶液及び水、ポリエチレングリコール、アジピン酸ジイソプロピルの、フルルビプロフェン含有水溶液及びクエン酸1部を添加混合した薬物含有水ゲル用溶液を、一方向だけに伸縮性を

9

平方センチメートル当たり1.0gとなるように塗布し、この発明の貼付剤を得る。

実施例4

平均重合度40,000のポリアクリル酸ソーダ5部及びグリセリン10部を水50部に溶解する。

一方エチレングリコールジグリシジルエーテル1部を水9部に加熱しつつ溶解する。

更にもう一方で水7部、プロピレングリコール13部、ツウィーン802部、ジクロフェナック2部を攪拌溶解する。

次いでポリアクリル酸ソーダとグリセリンとの水溶液を攪拌しつつ、エチレングリコールジグリシジルエーテルの水溶液及び水、プロピレングリコール、ツウィーンの、ジクロフェナック含有水溶液及びクエン酸1部を添加混合した薬物含有水ゲル用溶液を、水に対する不透過処理した不織布上にジクロフェナックが平方センチメートル当たり1.0gとなるように塗布し、この発明の貼付剤を得る。

有する布上にフルルビプロフェンが平方センチメートル当たり1.0gとなるように塗布し、この発明の貼付剤を得る。

実施例3

平均重合度30,000のポリアクリル酸10部及びプロピレングリコール12部を水40部に溶解する。

一方グリセリントリグリシジルエーテル1部を水10部に加熱しつつ溶解する。

更にもう一方で水5部、ポリエチレングリコール(グレード200)12部、エタノール2部、オリーブ油1部、ジクロフェナック2部を攪拌溶解する。

次いでポリアクリル酸とプロピレングリコールとの水溶液を攪拌しつつ、グリセリントリグリシジルエーテルの水溶液及び水、ポリエチレングリコール、エタノール、オリーブ油のジクロフェナック含有水溶液及びトリエタノールアミン5部を添加混合した薬物含有水ゲル用溶液を、一方向だけに伸縮性を有する布上にジクロフェナックが

10

参考例1

実施例2と同様の操作にて作成。但しトリグリシジルイソシアレートを使用しない。

参考例2

実施例1と同様の操作にて作成。但しプロピレングリコールを使用しない。

試験例1

実施例1～4及び参考例1～2にて得た貼付剤のゲル特性の試験結果が第1表である。

第 1 表

| | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 | 実施例4 | 参考例1 | 参考例2 |
|------------|------|------|------|------|------|------|
| 貼付剤の白濁 | 無 | 無 | 無 | 無 | 有 | 無 |
| 貼付剤の水ゲル形成性 | 良 | 良 | 良 | 良 | 不可 | 良 |
| 貼付剤の伸縮性 | 良 | 良 | 良 | 良 | 可 | 可 |

上記結果よりこの発明の貼付剤は特性に優れていることがわかる。

試験例2

実施例1～4及び参考例2にて得た貼付剤のモルモット経皮吸収の試験結果が第2表である。試

験法はホルモットの背部皮膚の毛をそり、3時間後に2×2cmの大きさの貼付剤を貼着した後、8時間後に回収した貼付剤中の薬物量より吸収率を算出した。

第 2 表

| | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 | 実施例4 | 参考例2 |
|--------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 吸収率(%) | 14.7±3.1 | 27.9±3.8 | 23.4±4.3 | 18.6±4.7 | 9.5±2.8 |

試験例3

実施例1～3及び参考例1～2にて得た貼付剤のカラゲニン足浮腫に対する抑制作用を試験した結果が下表である。試験法は体重約200gのWistar系雄性ラットを一群10匹として使用し、各ラット右後肢容積を測定したのち、右後肢足に約2cmの試料片を貼り付け、2時間経過後に取り除いて同部位に0.5%カラゲニン生理食塩液を0.05ml皮下注射し、3時間後に右後肢容積を測定し、試料片貼り付け前と右後肢容積との差を足浮腫容積とした。

$$\text{カラゲニン足浮腫抑制率} = \frac{V_c - V_L}{V_c} \times 100$$

但し、 V_c 及び V_L は、それぞれコントロール群及び試料片貼り付け群の平均足浮腫容積を示す。

| | 実施例1において有糖成分を含有せず | 実 験 例 | | | |
|--------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 足浮腫容積(±標準誤差) | 0.08 ± 0.05 | 0.72 ± 0.07 | 0.61 ± 0.05 | 0.63 ± 0.06 | 0.67 ± 0.04 |
| 抑制率(%) | - | 26.5 | 37.8 | 35.7 | 31.6 |

| 参 考 例 | | 注記番号 2-4/4 | |
|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 1 | 2 | ジクロフェナック | 7-FLUOROPHEN |
| 0.74 ± 0.06 | 0.79 ± 0.05 | 0.60 ± 0.04 | 0.56 ± 0.05 |
| 24.5 | 19.4 | 38.8 | 42.8 |

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 土 方 三 郎

2

(自主) 手 続 補 正 書

昭和55年11月8日

1)第7頁第2行目の「含有水ゲル」を「含有含水ゲル」と補正する。

以上

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許第98347号

2. 発明の名称

消炎・鎮痛用貼付剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 567

住 所 大阪府茨木市下筋線1丁目1番2号

名 称 (396) 日 東 電 気 工 業 株 式 会 社

電 0726 2981-9

代表者 土 方 三 郎

4. の日付 (自主)

5. 補正の対象

「3. 発明の 詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

55.11.10

出 願 人 印 紙 の 貼 付